

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 99/5980

09/763733



05 OCT 1999

13. 09. 1999

PCT

(65)

Bescheinigung

Die Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH in Frankfurt am Main/Deutschland
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mini-Basket zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus einer
Arzneiform"

am 29. August 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüngli-
chen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
G 01 N 13/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 26. August 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Zeichen: 198 39 398.9

Keller

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Beschreibung

5 Mini-Basket zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform

Im Folgenden wird eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket, einem Körbchen mit Deckel, und deren Verwendung beschrieben.

10

Während der Entwicklung einer Arzneiform werden Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels u.a. durch in vivo und in vitro Untersuchungen geprüft. Dabei kommt den in vitro Untersuchungen besondere Bedeutung zu, da sie oftmals in der Lage sind, kleinere Veränderungen der Arzneiform, die Auswirkungen auf die Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit haben können, aufzuzeigen. Durch in vitro Freisetzungsforschungen kann die galenische Formulierung unter Reduktion aufwendiger kosten- und zeitintensiver in vivo Studien optimiert und die Qualität der hergestellten Chargen während der Entwicklung, der Lagerung und der Produktion kontrolliert werden (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4.

15

20 Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag, Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Ein Vergleich der erhaltenen in vitro Daten mit in vivo Studien kann zu einer Reduktion der Prüfungen am Menschen bzw. Tieren führen, da Rückschlüsse auf das in vivo Verhalten bei späteren Mustern möglich sind.

25

Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirkstoffresorption und damit für die Bioverfügbarkeit ist die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag, Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Die Arzneibücher beschreiben zu diesem Zweck einige offizielle in vitro Freisetzungsforschungsmethoden mit den dazugehörigen Apparaturen. So wird zur Bestimmung der Freisetzung von Wirkstoffen aus festen Arzneiformen - wie

30

Tabletten, Kapseln oder Zäpfchen - die Blattrührer-, Drehkorbchen- oder Durchflußzellen-Apparatur verwendet. Erstere sind geschlossene Systeme, bei denen sich die zu prüfende Arzneiform entweder in dem zur Apparatur gehörenden zylindrischen Gefäß oder im Drehkorbchen selbst befindet und der Blattrührer bzw.

5 das Drehkorbchen der Agitation dienen. Die Durchflußzellen-Apparatur kann als geschlossenes (Rückfuhr des Freisetzungsmediums) oder offenes System (Zufuhr frischen Freisetzungsmediums) verwendet werden. Zu festgelegten Zeitpunkten wird Prüflüssigkeit entnommen und der darin gelöste Arzneistoff bestimmt. Diese genannten Apparaturen, Blattrührer-Apparatur, Drehkorbchen-Apparatur und
10 Durchflußzelle, sind aus dem Europäischen Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 bis 139 bekannt.

Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind überzogene oder nichtüberzogene Arzneiformen, bei denen die Freisetzungsgeschwindigkeit oder der
15 Ort der Freisetzung gezielt verändert wird. Daneben gibt es noch magensaft-resistente Arzneiformen, die im Magensaft beständig sind und den Wirkstoff im Darmsaft freisetzen. Sofern der Wirkstoff im Freisetzungsmedium gut löslich ist, können diese Arzneiformen mit den zuvor erwähnten Apparaturen (Blattrührer- und Drehkorbchen-Apparatur) nach entsprechendem Validierungsaufwand geprüft
20 werden. Eventuell wird dabei auch die Durchflußzelle zu Hilfe genommen, besonders wenn Profile der Freisetzung aufgenommen werden sollen. Die sogenannten Sink-Bedingungen sollten während des Versuches eingehalten werden, d.h. die Konzentration des zu prüfenden Wirkstoffs im Freisetzungsmedium sollte 30% der Sättigungskonzentration nicht überschreiten.

25

Die Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung von Arzneiformen mit im Freisetzungsmedium schwerlöslichen Arzneistoffen kann im Gegensatz zu den vorherigen Ausführungen in der Blattrührer- und Drehkorbchen-Apparatur problematisch werden, da aufgrund des begrenzten Volumens die Freisetzung von
30 der Löslichkeit des Wirkstoffs gesteuert sein kann und nicht von der Freigabe aus der Arzneiform. Abhilfe kann in diesem Fall die Durchflußzelle (als offenes System) schaffen, die kontinuierlich frisches Freisetzungsmedium nachführt. Sofern die den

schwerlöslichen Wirkstoff enthaltene Arzneiform nicht magensaft-resistent überzogen ist, ist die Verwendung der Durchflußzelle eine elegante Methode, um Freisetzungsprofile von Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung aufzuzeigen. Magensaft-resistent überzogene Arzneiformen müssen allerdings vor der eigentlichen Prüfung auf Wirkstofffreisetzung auf die Integrität des Überzuges geprüft werden, d.h. vorgeschaltet ist ein Untersuchungsschritt in einem sauren Freisetzungsmedium. Soll die Untersuchung mit der Durchflußzelle erfolgen, kann innerhalb der ersten gesammelten Fraktionen ein pH-Gefälle entstehen, das die Ergebnisse verfälschen kann.

10 Bei einer magensaft-resistenten Arzneiform kann es sich z.B. um eine Kapsel handeln, die den Wirkstoff eingeschlossen in sogenannten Pellets enthält. Diese Pellets können magensaft-resistent überzogen sein, d.h. sie sollen den Wirkstoff erst bei höheren pH-Werten freisetzen, wie sie während der Passage durch den

15 Darmtrakt vorliegen. In der Konsequenz sind diese Pellets bei ansteigenden pH-Werten immer weniger stabil, d.h. sie setzen den Wirkstoff in Freisetzungsmedien mit höheren pH-Werten relativ schnell frei. Eine Diskriminierungsfähigkeit zwischen kleineren Formulierungsunterschieden kann unter Umständen nicht mehr möglich sein. Ist gleichzeitig der Wirkstoff in Medien mit niedrigeren pH-Werten nur schwer

20 löslich, weist in diesem Fall das Ergebnis nicht auf die Freisetzung aus der Arzneiform hin, sondern ist gesteuert durch die Löslichkeit des Wirkstoffs. Ein Freisetzungsmedium mit hohem pH-Wert kann dieses zwar umgehen, kann aber aufgrund der zuvor geschilderten Schwierigkeit (geringe Diskriminierungsfähigkeit) nicht verwendet werden.

25 Ein Freisetzungsmedium mit mittlerem pH-Wert, angewendet in der Durchflußzellen-Apparatur, kann einerseits zwischen unterschiedlichen Formulierungen diskriminieren, andererseits auch durch Zufuhr frischen Mediums unter Umgehung der Löslichkeitsproblematik eine Freisetzungsbefreiung ermöglichen. Als

30 Schwierigkeit erweist sich in diesem speziellen Fall allerdings die Untersuchung der Magensaftresistenz. Aufgrund des pH-Gefälles in der ersten basischen Fraktion nach zuvor erfolgter Durchführung mit einem sauren Medium (saure Restflüssigkeit

befindet sich zwangsweise noch im Schlauchsystem der Apparatur) fällt der Wirkstoff aus und kann nicht vollständig analysiert werden.

- 5 Ziel der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung zu entwickeln, mit der diese Nachteile ausgeräumt werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Bügel aufweist.

15 Der Deckel wird auf der Innenseite durch eine oder mehrere, bevorzugt eine, Befestigungsklammer bündig auf der Unterseite des Körbchens festgehalten. Die Befestigungsklammer ist z.B. auf der Innenseite des Deckels angeschweißt. Das Körbchen aus verschweißtem Drahtgewebe ist zu einem Zylinder geformt, dessen Ober- und Unterkante von einem schmalen Metallband umschlossen sind.

20 Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Figur 1 dargestellt und wird im folgenden näher beschrieben:

25 Das Mini-Basket (1) besteht aus einem unteren Teil (Körbchen) (2) und einem oberen Teil (Deckel) (3). Das Körbchen (2) ist aus verschweißtem Drahtgewebe und zylinderförmig ausgebildet. Ober- und Unterkante des Körbchens (2) und die Kante des Deckels (3) sind von einem schmalen Metallband (4) umschlossen. Der Rand des Deckels (3) schließt mit dem oberen Rand des Körbchens (2) ab. Zusätzlich werden Deckel (3) und Körbchen (2) durch eine Befestigungsklammer (6) formschlüssig zusammengehalten. Der Deckel (3) ist mit einem Bügel (5) aus demselben Material versehen.

30

In dem Körbchen befinden sich die Pellets, die zunächst in der Blattrührer-Apparatur in einem Medium mit saurem pH-Wert auf Integrität des Überzuges getestet werden.

Dazu wird das die Pellets enthaltene Mini-Basket in das Gefäß der Blattrührer-Apparatur gegeben und der Versuch im sauren Freisetzungsmedium durchgeführt.

~~Nach Durchführung dieser ersten Stufe des Versuches wird das Körbchen, das~~
weiterhin die Pellets enthält, mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Bügels aus

- 5 dem Gefäß gehoben und in die Durchflußzellen-Apparatur eingebracht. Das Körbchen ist so konstruiert, daß es bündig in die Zelle paßt und das Prüfmedium durch die Maschen strömen kann. In diesem zweiten Stadium des Versuches kann die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform beginnen.

- 10 Eine weitere Ausgestaltung des Mini-Baskets ist in Figur 2 dargestellt. Das Mini-Basket unterscheidet sich durch einen auf die Abmessungen des Körbchens modifizierten oberen Teil in Form einer Platte (7), an die ein Stab (8) befestigt (z.B. angeschweißt) ist und die drei Befestigungsklammern (6) besitzt, die das Körbchen festhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen.

- 15 Ein Betrieb als Drehkörbchen-Apparatur ist damit möglich. Nach Ende des Versuchsabschnittes kann das Körbchen von der Befestigungsplatte abgenommen werden, mit dem zuvor beschriebenen Bügeldeckel versehen werden und in die Durchflußzelle eingepaßt werden.

- 20 Unter Verwendung des Mini-Baskets können also die Vorteile unterschiedlicher Systeme zur Prüfung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus komplizierteren festen oralen Arzneiformen genutzt werden.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform bestehend
5 aus einem Mini-Basket, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil und der obere Teil des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Bügel aufweist.
2. Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform bestehend
10 aus einem Mini-Basket gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) über eine oder mehrere Befestigungsklammern an einer Platte befestigt ist, an die ein Stab angebracht ist, wodurch eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglicht wird.
- 15 3. Vorrichtung gemäß Anspruch 2 zur Verwendung als Drehkörbchen-Apparatur.
4. Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die magensaft-resistenten Pellets enthaltenes Mini-Basket des Anspruchs 1 in ein Gefäß einer Blattrührer-Apparatur gibt und im sauren
20 Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Bügels aus dem Gefäß der Blattrührer-Apparatur hebt, in eine Durchflußapparatur einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.

Fig. 1

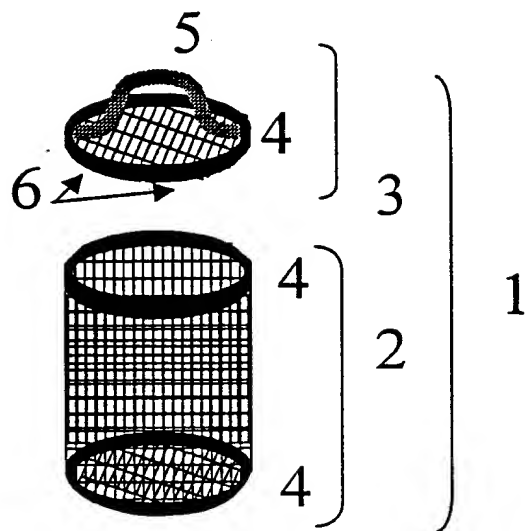


Fig. 2

